

原発性肺高血圧症の予後およびその影響因子について

Prognosis of primary pulmonary hypertension and its determinants

大久保俊平
内藤 雅裕
中西 宣文
大林 良和
国枝 武義
由谷 親夫*
吉岡 公夫**

Shumpei OKUBO
Masahiro NAITO
Norifumi NAKANISHI
Yoshikazu OBAYASHI
Takeyoshi KUNIEDA
Chikao YUTANI*
Takao YOSHIOKA**

Summary

Most patients with primary pulmonary hypertension (PPH) die within two to four years of the onsets of their symptoms. However, several reports have described patients with PPH who have lived more than 10 years including a case with regression. We studied prognoses and the various determinants in 21 patients (7 men and 14 women; 18 deceased and three living) with PPH to elucidate its pathophysiology.

Age at the onset of the disease varied from 12 to 73 years, with a mean of 29 years. All causes of death were of right heart failure, except for two cases of non-cardiac deaths. The prognoses were as follows: less than one year, two cases; 1-2 years, seven (one living); 2-3 years, five; 3-4 years, two; 4-5 years, one; more than six years, four (two living), with a mean of three years and five months. Pulmonary artery pressure decreased 10 years later (mean pressure, from 54 to 41 mmHg) in one patient, who lived for 13 years, followed by a non-cardiac death.

Various clinical and pathological factors, including age at the onset of disease, sex, relationship to pregnancy, immunological abnormalities (4, positive; 17, negative), patent foramen ovale (five, patent; 16, not patent), PaO₂, hemodynamic parameters, treatments, pathological subtypes (10, plexogenic pulmonary arteriopathy; two, pulmonary micro-thromboembolism; one, pulmonary veno-occlusive disease) numbers of plexiform lesion/cm² were examined for prognostic correlations. None of the above factors were found to correlate significantly with prognoses. The only significant correlation was between the cardiac index ($r=0.981$, $p<0.001$, $n=6$), and total pulmonary resistance ($r=-0.894$, $p<0.02$, $n=6$) in patients with pregnancy-related PPH. There was variability in the state of progression, namely, from rapid progression to regression.

Clinically as well as pathologically, PPH may consist of several subgroups. However, whether it is due to differences in etiology or reactions of the disease is not clear. The pregnancy-related cases may comprise a homogenous subgroup within PPH.

国立循環器病センター 内科

*同 病理

**同 研究所

吹田市藤白台 5-7-1 (〒565)

Division of Cardiology, *Pathology and **Research Institute, National Cardiovascular Center, Fujishirodai 5-7-1, Suita, Osaka 565

Received for publication January 14, 1988; accepted February 22, 1988 (Ref. No. 35-K16)

Key words

Primary pulmonary hypertension
Pulmonary veno-occlusive disease

Prognosis

Plexiform lesion

Pulmonary micro-thromboembolism

序 文

原発性肺高血圧症 (primary pulmonary hypertension: PPH) は原因不明の高肺血管抵抗, 肺高血圧, 低心拍出量を主な病態とする疾患である. 本症は進行性右心不全により自覚症状出現後短期間で死亡する例が多く, 極めて予後不良とされている. しかし少数ながら長期生存例¹⁾や自然寛解例²⁾が報告されていること, また治療上も, 酸素吸入, 血管拡張薬, あるいは抗凝固療法に反応し, 臨床的改善が得られる例と, いかなる治療にも反応せず短期間で死亡する例があること, さらに小児と成人とでは予後に相違があるといわれていること³⁾などは, 本症が必ずしも単一の疾患ではない可能性を示唆するものとも考えられる. このように, PPH の病態はいまだ明らかとはいえない. 今回我々は自験 PPH 例を, 予後, および予後に影響をおよぼす諸因子の面から検討することにより, 本症の病態の解明を試みた.

対象および方法

当センター内科で経験した原発性肺高血圧症の 21 例を対象とした. 本症の診断は, 胸部 X 線写真, ドップラー心エコー図, 肺換気血流シンチグラム, 心カテーテル検査, 肺動脈造影などにより, 心臓弁膜症, シヤント性心疾患, 実質性肺疾患, 肺血栓塞栓症などの基礎疾患による二次性肺高血圧症を除外することにより行った. なお, 一部の例では剖検により本症を確認した. 2 例を除く 19 例では心カテーテル検査にて肺動脈圧を実測した.

本症の発症時期を正確に知ることは困難であるため, 今回は自覚症状出現時を発症時とし, これから死亡時までの期間を本症の予後とした. 生存例 3 例については, 最終生存確認時までを予後と

した. なお血行動態諸量と予後との関連を検討する際には, 初回心カテーテル検査施行時からの期間をカテ後予後とした.

これらの生命予後に影響を及ぼし得る可能性のある因子として, 臨床的には, 発症時年齢, 性別, 女性例での妊娠と発症との関連の有無 (妊娠中あるいは出産後 16 ヶ月以内に自覚症状が出現したものを妊娠に関連有りとした), 各種自己抗体陽性などの免疫異常の有無, 卵円孔開存の有無 (コントラスト心エコー図法または剖検にて診断), 初診時動脈血酸素分圧 (PaO₂), 血行動態諸量, 治療内容を取り上げ, これらと予後との関連を検討した. また剖検を行い得た 13 例では肺血管病変の病理組織像と予後との関連を検討するとともに, plexogenic pulmonary arteriopathy の 10 例中 9 例では, plexiform lesion の単位面積当たりの数を計測し, これと予後との関連を検討した. 統計学的には Student t-test を用い, 危険率 5% 以下を有意とした.

成 績

対象とした 21 例の発症時年齢, 性別, 転帰, 死因, 予後を **Table 1** に示した. 発症時年齢は, 10 代が 5 例, 20 代が 7 例, 30 代が 7 例, 40 歳以上が 2 例であった. 性別は男 7 例, 女 14 例で男女比は 1:2 であった. 転帰は, 死亡 18 例, 生存 3 例であった. 死亡例のうち 2 例は非心臓死 (症例 14 はワーファリンにて抗凝固療法中に慢性硬膜下血腫を発症し, その手術後 DIC などの合併症を併発し死亡, 症例 17 は高度の右心不全状態のところ, 軽い交通事故にて急死) であったが, その他の症例はすべて右心不全が死因であった. 予後は最短 9 ヶ月から最長 132 ヶ月にわたっており, 1 年以内 2 例, 1~2 年 7 例 (うち生存 1 例), 2~3 年 5 例, 3~4 年 2 例, 4~5 年 1 例, 6 年以

Table 1. Age, sex, outcome, causes of death and prognosis of patients with PPH

No.	Age* (years)	Sex	Outcome	Cause of death	Prognosis (months)
1	27	F	Died	Right heart failure	25
2	31	F	Died	Right heart failure	12
3	37	M	Died	Right heart failure	31
4	32	F	Died	Right heart failure	40
5	27	F	Died	Right heart failure	22
6	39	F	Died	Right heart failure	36
7	12	M	Died	Right heart failure	73
8	31	F	Died	Right heart failure	22
9	23	F	Died	Right heart failure	48
10	27	F	Died	Right heart failure	36
11	35	F	Died	Right heart failure	18
12	22	M	Died	Right heart failure	60
13	19	F	Died	Right heart failure	17
14	15	M	Died	Subdural hematoma	132
15	36	M	Died	Right heart failure	24
16	73	M	Died	Right heart failure	19
17	14	M	Died	Traffic accident	26
18	28	F	Died	Right heart failure	9
19	29	F	Alive		84
20	43	F	Alive		110
21	19	F	Alive		24

* Age at the onset of the disease

上4例(うち生存2例)であり、平均3年5ヵ月であった。最も長期生存し非心臓死した症例14では10年を隔て心カテーテル検査が2度行われており、肺動脈圧は、ほとんど無投薬のまま、84/26(54)mmHgから65/19(41)mmHgへと低下していた。

発症時年齢：発症時年齢により、10代発症群、20代発症群、30代発症群、40歳以上発症群にわけて予後を検討した成績をFig. 1Aに示した。10代、20代、30代発症群の順に予後が悪くなる傾向があったが、各群間に有意の差は認められなかった。

性別：男女別に検討した予後をFig. 1Bに示した。女性例で予後が不良の傾向はあるものの、有意差は認められなかった。

妊娠関連の有無：女性例の中で妊娠関連有りは9

例(症例1, 2, 8, 9, 10, 11, 18, 19, 21)、無しは5例であった。関連有りの群に予後不良の傾向はあったが、有意差は認められなかった(Fig. 1C)。

免疫異常：症例4に抗核抗体、抗RNP抗体陽性を、症例6に抗DNA抗体、RA陽性、高ガンマグロブリン血症、下咽頭潰瘍、関節痛を、症例11に抗DNA抗体、RA陽性、高ガンマグロブリン血症、レイノー現象を、症例10に抗核抗体、抗DNA抗体陽性をそれぞれ認めたが、いずれも特定の膠原病の診断を下すにはいたらなかった。Fig. 1Dは免疫異常の有無と予後の関係を見たものであるが、両者間に有意差は認められなかった。

卵円孔開存およびPaO₂：6例(症例5, 6, 8, 17, 20, 21)に卵円孔開存を認めたが、開存の有無両者間の予後に有意差は認められなかった。PaO₂は開存

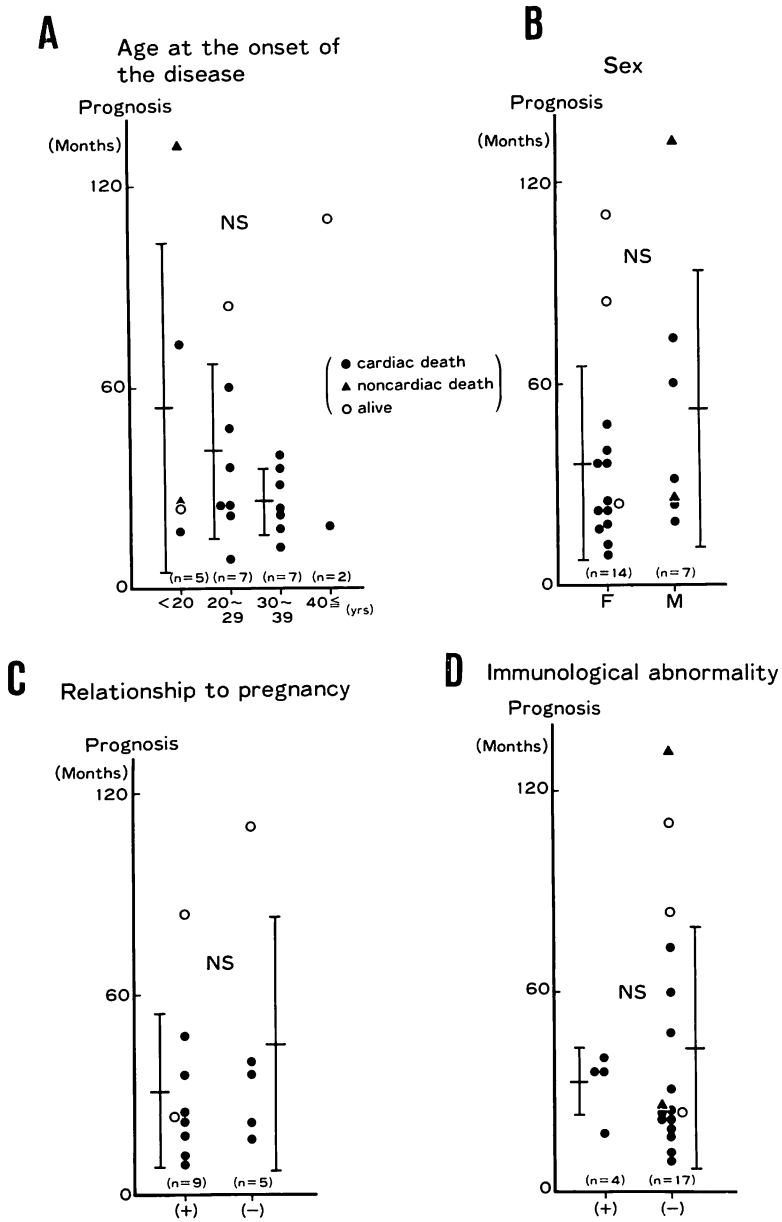


Fig. 1. Relationship of age at the onset of the disease (A); sex (B); pregnancy (C); and immunological abnormality (D) to the prognosis of patients with PPH.

None of these factors have a significant influence on the prognosis.

NS=not significant.

群で 56 ± 7 Torr, 非開存群で 78 ± 13 Torr と、開存群で有意 ($p < 0.005$) に低値を示したが、 PaO_2 と予後との間には有意の関係は認められなかった (Fig. 2F).

血行動態：血行動態諸量とカテ後予後との関係では、肺動脈収縮期圧 (PAs: Fig. 2A), 肺動脈平均圧 (PAm: Fig. 2B), 右房平均圧 (RAm: Fig. 2C), 心係数 (CI: Fig. 2D), 全肺血管抵抗 (TPR: Fig. 2E) とカテ後予後との間には有意な関係を認めなかった。ただし、妊娠と関連して発症したと考えられる 8 例のうち、詳細な血行動態を検討し得た 6 例における予後は、PAs, PAm, RAm とは明らかな関連を示さないものの、Fig. 3 に示すように CI, TPR との間には、きわめて良い相関関係が認められた。

治療内容：利尿剤は 21 例中 19 例に、ジギタリスは 17 例に投与した。血管拡張療法として isosorbide dinitrate を 5 例に、hydralazine を 2 例に、diltiazem, nifedipine, prazosin を各 1 例に用いた。抗凝固療法としてワーファリンを 10 例に使用し、また長期酸素吸入を 6 例に行った。症例数が少なく、正確な薬効の評価は困難ではあるが、明らかに予後に良好な影響を及ぼした特定の治療法はみられなかった。

病理組織型：PPH は病理組織学的には plexogenic pulmonary arteriopathy (Fig. 4A), pulmonary micro-thromboembolism (Fig. 4B), pulmonary veno-occlusive disease (Fig. 4C) の三つに分けられている⁴⁾。剖検を行い得た 13 例の肺血管の病理組織所見では plexogenic pulmonary arteriopathy が 10 例 (77%) (症例 1, 2, 3, 5, 7, 9, 10, 12, 14, 15) と大多数を占め、micro-thromboembolism は 2 例 (症例 4, 6), pulmonary veno-occlusive disease は 1 例³⁾ (症例 16) であった。後二者の症例数が少なく、相互の予後の比較はできなかった。

Plexiform lesion 数：Plexogenic pulmonary arteriopathy を示した女 4 例, 男 5 例, 計 9 例において 1 cm^2 あたりの plexiform lesion の数

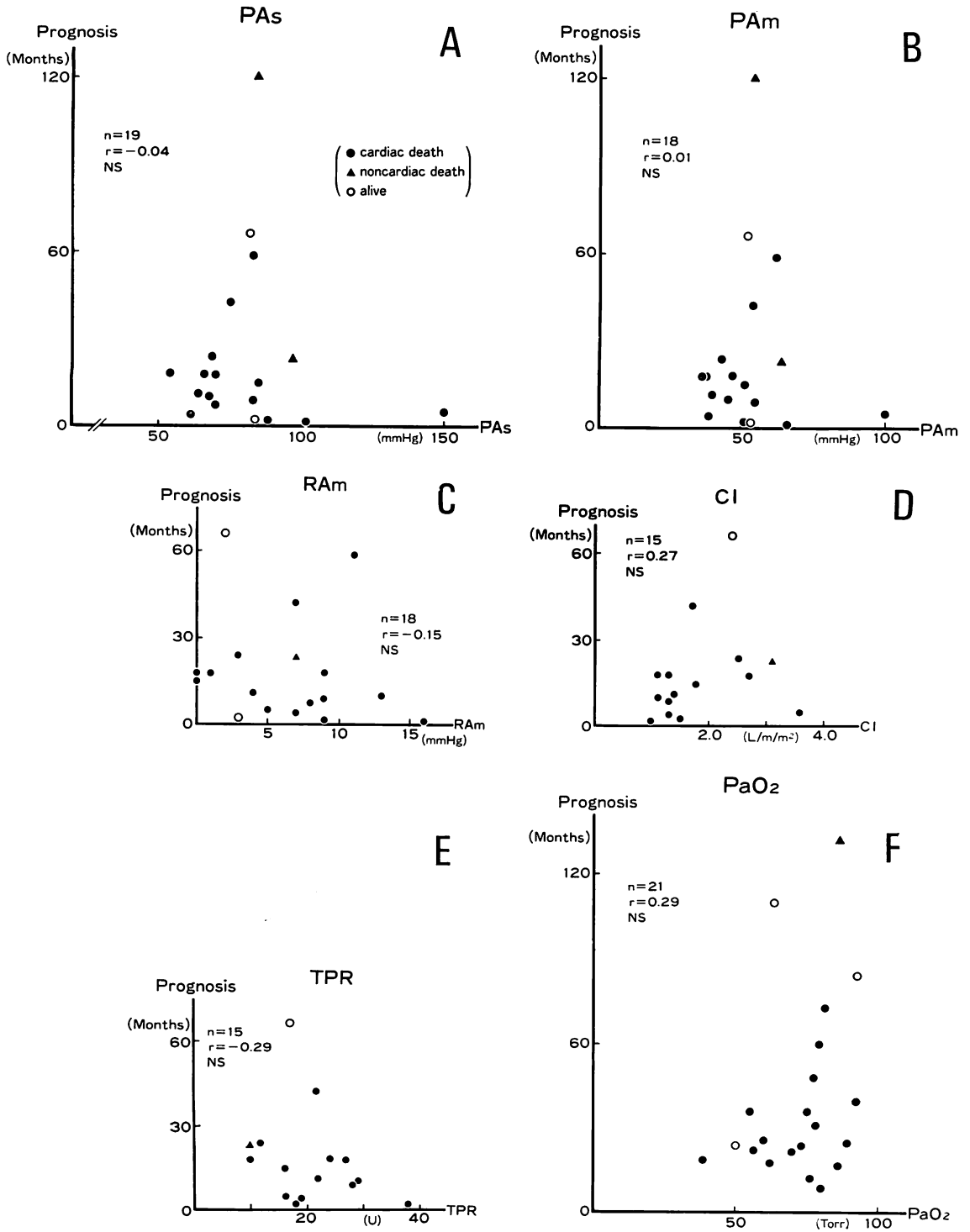
を計測した結果を男女別に Fig. 5 左に示した。Plexiform lesion は女性例に多く (平均値: 男 $0.24/\text{cm}^2$, 女 $1.01/\text{cm}^2$)、明瞭な性差を認めた。Plexiform lesion (数/ cm^2) と予後との検討では、plexiform lesion が密な例ほど予後不良である傾向を示すものの、有意な関係は認められなかった (Fig. 5 右)。また plexiform lesion (数/ cm^2) と血行動態諸量 (PAs, PAm, RAm, CI, TPR) との間にも有意の関係は認められなかった。

考 察

PPH の予後を考える際には、まず本症の診断について考慮する必要がある。本症の診断は除外診断によるが、これが不十分であるため二次性肺高血圧症、特に肺高血圧を伴った反復性肺血栓塞栓症が PPH と診断されることは必ずしもまれではない⁶⁾。PPH は比較的まれな疾患であり、症例の集積が困難であるため、その臨床像を検討するにあたり、従来多施設を対象としたアンケート調査によってなされてきた⁷⁾。この方法は多数例をまとめられる利点はあるものの、施設間での検査項目、内容にばらつきがあり、その評価にあたり若干の問題を残していることは否めない。それに対し本研究は同一施設での症例 21 例を対象に、PPH の予後および予後に影響をおよぼす諸因子について検討したものである。

PPH は 20~40 歳の女性に多いとされているが、他の年齢層での発症もまれではない。小児の PPH は成人よりも予後不良との報告³⁾がある。我々の症例には 10 歳以下での発症例は含まれていないが、10 代発症例の予後は他に比べ良い傾向があった。小児科領域における PPH 症例の集積が待たれるところである。

成人の PPH には性差があるとされており、我々の場合でも男女比は 1:2 であった。14 例の女性例の中で、病歴上、妊娠中、あるいは出産後間もなく自覚症状の出現をみた例が 8 例と過半数を占めていたことは、本症の病因を考える上で興味深い。Rozkovec ら⁸⁾は妊娠関連例の 5 例中



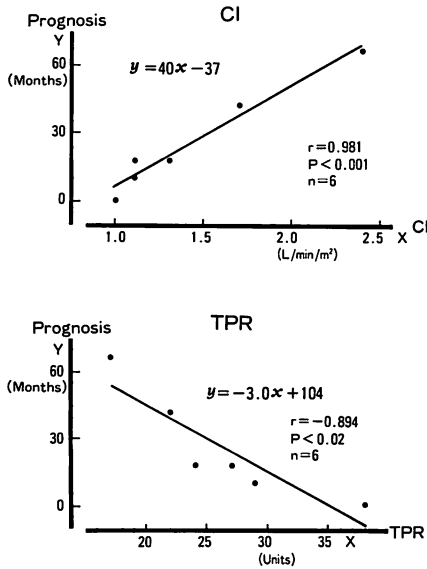


Fig. 3. Correlations between the cardiac index (CI), total pulmonary resistance (TPR) and prognosis of patients with pregnancy-related PPH.

Highly significant correlations were observed between them.

2例で自然寛解を認め、妊娠関連例に長期生存例が多いと報告し、その理由として妊娠のストレスからより早期に症状が発現したこと、また妊娠により加速された血管攣縮の病態が出産により減弱、消失したことなどの可能性をあげている。しかしわれわれの例では逆に予後不良の傾向があった。

PPHになんらかの免疫異常を認めることは必ずしもまれではない。Richら⁹⁾はPPHの40%に抗核抗体陽性を認めたとし、PPHは抗核抗体陽性率からは強皮症と関節リウマチの間に位置すると述べている。また膠原病に肺高血圧を伴った例

の報告も多い¹⁰⁾。これらのことから一部のPPHの病因に免疫異常が関与している可能性はつとに指摘されている。今回対象とした24例中4例(19%)に抗核抗体陽性などの免疫異常を認めたが、免疫異常の有無と予後との関連は認められなかった。

PPHでは換気機能障害はないか、あるいは軽度で、ガス交換障害も通常軽度の場合が多い。低酸素血症も軽度の場合が多いが、卵円孔の開存により心房レベルで右-左シャントをきたした例では高度の低酸素血症を呈するものが多くなる。Rozkovecら⁸⁾は卵円孔開存例では非開存例よりも予後が良いとし、その理由として右室負荷の軽減と左室の至適充満が可能であることをあげている。われわれの例では卵円孔開存例で有意に低酸素血症を示したが、開存の有無、PaO₂と予後に有意の関係は認められなかった。

PPHの血行動態と予後に有意の関係があるとする報告は多い^{8,11,12)}。本症の死因のほとんどが右心不全であることを考えれば、血行動態悪化例では病態がすでに進行しており、その後の予後が不良であることは十分予想される。しかし我々の21例の検討では心係数低下例、全肺血管抵抗上昇例で予後不良の傾向はあるものの、血行動態諸量と予後との間に明らかな有意の関係は認められなかった。しかし、妊娠に関連して発症した8例中血行動態を詳細に検討し得た6例においては、心係数、全肺血管抵抗と予後との間に極めて良好な相関関係を認めた。これらの成績は、1) 多くの報告^{1,8,11)}でも示唆されているように、PPHは幾つかの異なった病態をもつ疾患群である可能性が大きいこと、2) 妊娠関連発症例はPPHの中で独自の一群を形成する可能性があること、3)

←Fig. 2. Correlations between the PAs (A), PAm (B), RAm (C), CI (D), TPR (E), PaO₂ (F) and the prognosis of patients with PPH.

None of these parameters have a significant correlation with the prognosis.

PAs=systolic pressure of the pulmonary artery (mmHg); PAm=mean pressure of the pulmonary artery (mmHg); RAm=mean pressure of the right atrium (mmHg); CI=cardiac index (L/min/m²); TPR=total pulmonary resistance (units); PaO₂=partial pressure of oxygen in the arterial blood (Torr).

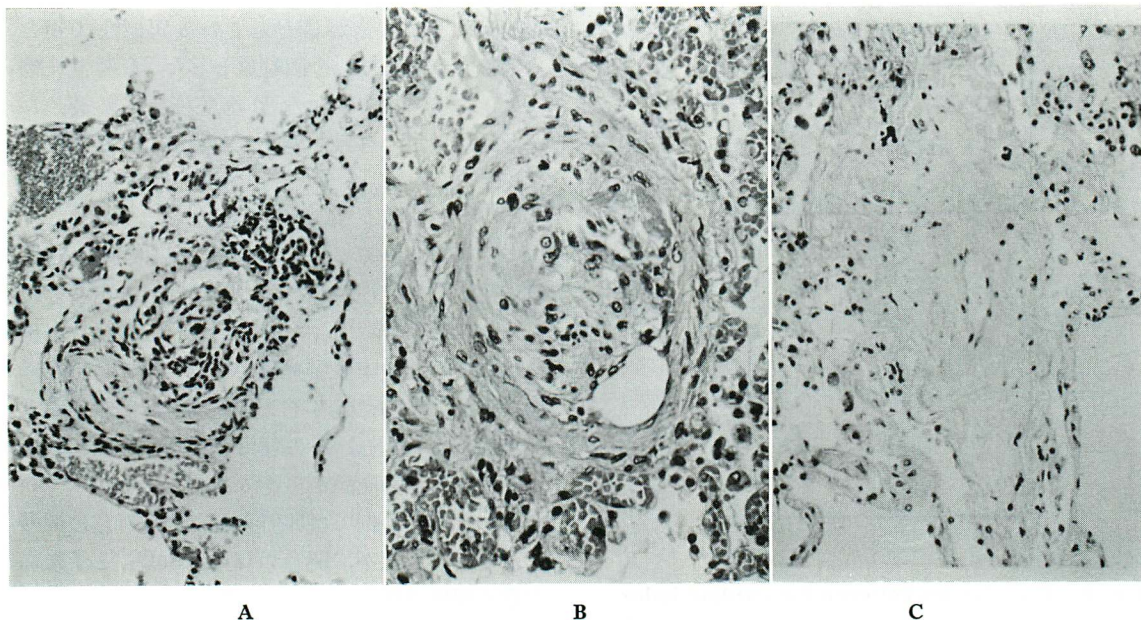


Fig. 4. Histologic sections of the lung in patients with PPH.

A: Plexogenic pulmonary arteriopathy (Case 9), B: Pulmonary micro-thromboembolism (Case 4), C: Pulmonary veno-occlusive disease (Case 16), (H & E, $\times 400$).

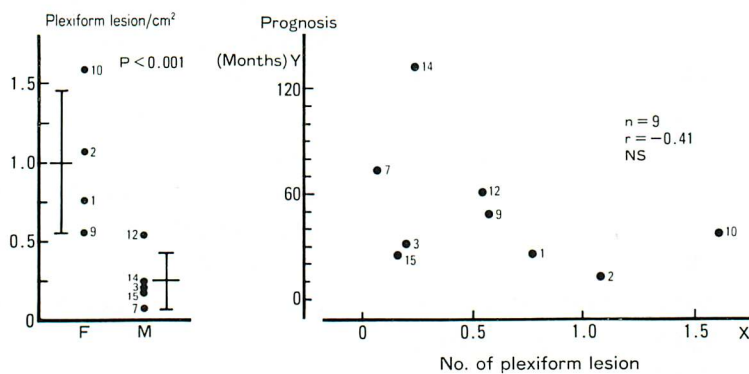


Fig. 5. Number of plexiform lesions/cm² in female (F) and male (M) patients with plexogenic pulmonary arteriopathy (left) and correlation between the number of plexiform lesions/cm² and the prognosis (right).

Plexiform lesions are significantly more frequent in female than in male patients. No significant correlation is found between the number of plexiform lesions and the prognosis. Numbers beside the closed circles are numbers of patients listed in Table 1.

PPH の予後を判断する上で、血行動態諸量の中心係数、全肺血管抵抗が病態の進行を示す有用な指標であること、を示すものと考えられた。

我々の例では病勢が極めて進行性で1年以内に死亡する例がある一方、6年以上の長期生存例も4例あった。この中でも12年間と最も長く生存した症例14は、10年を隔てて行われた心カテーテル検査で肺動脈圧の低下が認められた。Rozkovec ら⁸⁾も PPH の34例中4例の寛解例を報告しており、寛解例は必ずしもまれではないと述べている。このように PPH の病勢には急速進行、停止、寛解などさまざまな進行様式があると考えざるを得ず、このことも血行動態と予後との関係を不明瞭にしている原因の一つではないかと思われた。

欧米では PPH に対し心肺移植が行われている¹³⁾ことから明らかなように、PPH の治療は極めて困難である。右心不全に対するジギタリス、利尿剤も対症療法にすぎず効果はほとんど期待できない。本症の肺動脈圧を低下させ、右室後負荷を軽減し右心不全を改善する目的で数多くの血管拡張剤が試みられてきた。しかし、いずれの薬剤についても有効と無効あるいは有害の報告が見られ、有効と評価の定まったものはない¹⁴⁾。これは本症の症例数が少なくコントロールスタディが不可能であること、既に述べた自然経過の多様性などから薬効の評価が困難であることなどによると思われる。現在では PPH に対する肺血管拡張療法については否定的な見解が多くなりつつある¹⁵⁾。しかし、最近 Barst¹⁶⁾ は PPH の若年例では肺血管の薬剤に対する反応性は比較的保たれており、年齢とともに低下すると報告している。この報告は PPH の病態を考える上で興味ある成績であり、本症の初期段階で治療した場合には効果が期待されることから、PPH の早期診断、早期治療が今後の大きな課題であるといえる¹⁷⁾。

Fuster ら¹⁸⁾は PPH の過半数は micro-thromboembolism によるとし、抗凝固療法により軽快した例を報告¹⁹⁾している。また病理組織学的に

plexogenic pulmonary arteriopathy であった例でも、低心拍出量と近位肺動脈の著明な拡大のため肺動脈内に血栓形成を有するものが見られる。このような例では、二次的な肺塞栓症は病態の増悪をもたらすと考えられ、この点からも抗凝固療法の適応についてはさらに検討を要すると考えられる。

Nagasaka ら²⁾は長期間の酸素吸入により軽快した PPH の症例を報告している。我々も数例に用いたが、これも既に述べた理由により正確な効果判定は容易ではない。

13例の病理所見では三種類の肺血管病変が認められたが、症例数が少なく相互の予後の比較は出来なかった。

Plexogenic pulmonary arteriopathy の9例で、その特徴的所見である plexiform lesion の単位面積当たりの数を検討したところ、男性に比し女性例で有意に高値を示したが、plexiform lesion/cm² と血行動態諸量および予後との間には有意の関係は認められなかった。Plexiform lesion が肺高血圧の原因であるか、結果であるかについては議論があり、この点からもこれは興味ある結果であるが、予後に関しては plexiform lesion の密度は大きく関与してはいないと考えられた。

以上のように今回の我々の検討では PPH において、臨床的、病理学的指標に関し、予後に影響を及ぼす因子を見出すことは出来なかった。このことは PPH の病態には、病因の相違によるものか同一の病因に対する個体の反応性の差によるものかは明らかではないが、多様性があることを示唆するものと思われた。

結 論

PPH の予後および予後に影響を及ぼす諸因子について、自験21例を対象に検討し、以下の結論を得た。

- 1) 本症の予後は自覚症状出現後平均3年5ヵ月であった。
- 2) 6年以上の長期生存例を4例(19%)認め、

うち1例では経過中に肺動脈圧の低下を認めた。

3) Plexogenic pulmonary arteriopathy 例での単位面積当たり plexiform lesion 数は女性例で有意に多く, 明瞭な性差があったが予後に影響するものではなかった。

4) 本症の予後に有意の影響を及ぼす因子は臨床的にも, 病理学的にも認められなかった。これには本症が病因的に幾つかの群から成っている可能性があることや, 本症の病勢の進展様式の多様性が関係しているものと考えられた。

5) 妊娠に関連して発症したと考えられる例は血行動態(心係数, 全肺血管抵抗)と予後とに密な相関があり, PPH の中で独自の一群をなすことが示唆された。

要 約

原発性肺高血圧症は予後不良で, 自覚症状出現から3年前後で進行性右心不全により死亡することが多いとされているが, まれに長期生存例や寛解例も報告されるなど, その病態にはいまだ不明の点も少なくない。我々は本症の自験21例(男7例, 女14例; 生存3例, 死亡18例)を対象に, 予後および予後に影響を及ぼす諸因子について検討し, その病態解明を試みた。

発症時年齢は12歳より73歳にわたり, 平均29歳であった。死因は非心臓死の2例以外はすべて右心不全であった。予後は1年以内2例, 1~2年7例(生存1例), 2~3年5例, 3~4年2例, 4~5年1例, 6年以上4例(生存2例)であり, 平均3年5ヵ月であった。長期生存した1例で10年間の経過中に肺動脈圧の低下(平均圧54→41 mmHg)を認めた。

これら21例の臨床的および病理学的諸因子, すなわち, 発症時年齢(10代5例, 20代7例, 30代7例, 40代以上2例), 性別, 女性例での妊娠と発症との関連の有無(有8例, 無6例), 免疫異常の有無(有4例, 無17例), 卵円孔開存の有無(有6例, 無15例), 動脈血酸素分圧, 血行動態諸量, 治療内容(酸素吸入, 抗凝固療法, 肺血管

拡張療法など), 病理組織所見(plexogenic pulmonary arteriopathy 10例, micro-thromboembolism 2例, pulmonary veno-occlusive disease 1例), および plexogenic pulmonary arteriopathy 例での単位面積当たり plexiform lesion 数(平均値: 男 0.24/cm², 女 1.01/cm²)と予後との関係を検討した。その結果上記すべての因子と予後との間には有意の関係は認められなかった。しかし, 妊娠に関連して発症したと考えられる8例中, 詳細な血行動態を検討し得た6例での心カテーテル検査後の予後と心係数($r=0.981, p<0.001$), 全肺血管抵抗($r=-0.894, p<0.02$)との間には極めて密な相関を認めた。また本症の病勢の進展様式には急速進行から寛解まで多様性があると思われた。

以上より, 原発性肺高血圧症は, 病因の相違かまたは同一病因に対する個体反応性の差のいずれによるかは不明ながら, 病態の異なる幾つかの群より成り, 妊娠関連発症例はその中で独自の一群をなす可能性が示唆された。

文 献

- 1) 河合裕子, 松村研二, 雨宮邦子, 小笠原定雅, 川越康博, 木全心一, 広沢弘七郎: 著明な肺動脈拡張を伴い, 14年間経過観察し得た原発性肺高血圧症の1例。心臓 19: 439-444, 1987
- 2) Bourdillon PDV, Oakley CM: Regression of primary pulmonary hypertension. Brit Heart J 38: 264-270, 1976
- 3) Thilenins AG, Nadas AS, Jockin H: Primary pulmonary vascular obstruction in children. Pediatrics 36: 75-87, 1965
- 4) Wagenvoort CA, Wagenvoort N: Primary pulmonary hypertension: A pathologic study of the lung vessels in 156 clinically diagnosed cases. Circulation 62: 1163-1184, 1970
- 5) Okubo S, Yutani C, Horimoto M, Tsushima N, Koike A, Naito M, Yoshioka T, Fukunaga Y, Nakayama R, Kunieda T, Ikeda M: Pulmonary veno-occlusive disease in an elderly man: Case report and review of the literature. Jpn Circ J 48: 602-609, 1984
- 6) 大久保俊平, 内藤雅裕, 吉岡公夫, 中西宣文, 大林良和, 国枝武義, 中島伸之: 反復性血栓塞栓症。心

- 臓 **19**: 175-184, 1987
- 7) 原澤道美, 大崎 饒, 滝島 任, 芳賀敏彦, 佐竹辰夫, 佐川弥之助, 森山勝利, 長野 準: 日本における原発性肺高血圧症の現況. 日本胸部疾患学会誌 **38**: 24-30, 1979
 - 8) Rozkovec A, Montanes P, Oakley CM: Factors that influence the outcome of primary pulmonary hypertension. *Brit Heart J* **55**: 449-458, 1986
 - 9) Rich S, Kieras K, Hart K, Groves BM, Stobo JD, Brundage BH: Antinuclear antibodies in primary pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol* **8**: 1307-1311, 1986
 - 10) 沢井高志, 京極方久: 膠原病における肺の血管病変——肺高血との関係において——. 呼と循 **34**: 59-67, 1986
 - 11) Rich S, Levy PS: Characteristics of surviving and nonsurviving patients with primary pulmonary hypertension. *Am J Med* **76**: 573-578, 1984
 - 12) Kanemoto N, Sasamoto H: Pulmonary hemodynamics in primary pulmonary hypertension. *Jpn Heart J* **20**: 395-405, 1979
 - 13) Reitz BA, Wallwork JL, Hunt SA, Pennock JL, Billingham ME, Oyer PE, Stinson EB, Shumway NE: Heart-lung transplantation. Successful therapy for patients with pulmonary vascular disease. *N Engl J Med* **306**: 557-564, 1982
 - 14) McGoon M, Vliestra RE: Vasodilator therapy for primary pulmonary hypertension. *Mayo Clin Proc* **59**: 672-677, 1984
 - 15) Packer M: Vasodilator therapy for primary pulmonary hypertension. Limitation and hazards. *Ann Intern Med* **103**: 258-270, 1985
 - 16) Barst RJ: Pharmacologically induced pulmonary vasodilatation in children and young adults with primary pulmonary hypertension. *Chest* **89**: 497-503, 1986
 - 17) Rich S, Dantzker DR, Ayres SM, Bergofsky EH, Brundage BH, Detre KM, Fishman AP, Goldring RM, Groves BM, Koerner SK, Levy PC, Reid LM, Vreйн CE, Williams GW: Primary pulmonary hypertension: A national prospective study. *Ann Intern Med* **107**: 216-223, 1987
 - 18) Fuster V, Steel PM, Edwards WD, Gersh BJ, McGoon MD, Frye RL: Primary pulmonary hypertension: Natural history and the importance of thrombosis. *Circulation* **70**: 580-587, 1984
 - 19) Cohen M, Edwards WD, Fuster V: Regression in thromboembolic type of primary pulmonary hypertension during 2½ years of antithrombotic therapy. *J Am Coll Cardiol* **7**: 172-175, 1986
 - 20) Nagasaka Y, Akutsu H, Lee YS, Fujimoto S, Chikamori J: Long term favorable effect of oxygen administration on a patient with primary pulmonary hypertension. *Chest* **74**: 299-300, 1978